

Роль инфекционных агентов в патогенезе дерматозов у детей и подростков

О. И. ЛЕЛЯЕВА

ФГБОУ ВО Южно-уральский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии, Челябинск, Российская Федерация

Статья посвящена современным представлениям о роли микробных агентов в патогенезе наиболее распространенных дерматозов в педиатрической практике.

Показано значение микробиома кожи и очагов хронического воспаления в индукции и поддержании патологического процесса в дерме при atopическом дерматите, псориазе.

Представлены собственные клинические наблюдения двух девочек в возрасте 12 лет с диагнозом: псориаз вульгарный с поражением кожи, волосистой части головы и в возрасте 5 лет с диагнозом: atopический дерматит, детская фаза, эритематозно-сквамозная форма, легкое течение.

Препарат активированного цинка пиритиона обладает противовоспалительной, противогрибковой и противомикробной активностью, высоким профилем безопасности и может использоваться для контроля воспаления и коррекции микробиома кожи. Использование препарата активированного цинка пиритиона способствует существенному снижению необходимости применения наружных кортикостероидов.

Ключевые слова: микробиом кожи, очаг хронической инфекции, псориаз, atopический дерматит, *Malassezia*, *St. aureus*, активированный цинк пиритион

The role of infectious agents in the pathogenesis of dermatoses in children and adolescents

O. I. Letyaeva

South Ural state medical University, Department of Dermatovenereology, Chelyabinsk, Russian Federation

The article discusses modern ideas about the role of microbial agents in the pathogenesis of the most common dermatoses in pediatric practice.

The paper shows the importance of the skin microbiome and foci of chronic inflammation in the induction and maintenance of the pathological process in the dermis in atopical dermatitis, psoriasis.

Presented own clinical observations of two girls at the age of 12 years with a diagnosis: vulgar psoriasis with lesions of the skin, scalp, and at the age of 5 years with a diagnosis of atopical dermatitis, childhood phase, erythematous-squamous form, mild course.

The preparation of activated zinc pyrithione has anti-inflammatory, antifungal and antimicrobial activity, a high safety profile and can be used to control inflammation and correct the skin microbiome. The use of the preparation of activated zinc pyrithione significantly reduces the need for external corticosteroids.

Keywords: skin microbiome, chronic infection focus, psoriasis, atopical dermatitis, *Malassezia*, *St. aureus*, activated zinc pyrithione

Для цитирования: О. И. Леляева. Роль инфекционных агентов в патогенезе дерматозов у детей и подростков. Детские инфекции. 2020; 19(3):58-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-58-64

For citation: O. I. Letyaeva. The role of infectious agents in the pathogenesis of dermatoses in children and adolescents. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2020; 19(3):58-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-58-64

Контактная информация: О.И. Леляева (O. Letyaeva), д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Южно-уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация; MD, Professor of the Department of dermatovenereology; Olga-letyaeva@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-9085-6229

Изучение роли инфекционной составляющей в патогенезе различных дерматозов имеет почти столетнюю историю. Идея, что очаг хронической инфекции приводит к септическому состоянию и обеспечивается непосредственно микроорганизмами или их токсинами, была сформулирована в работах W. Hunter, F. Billings в начале XX века, где основным постулатом была мысль о том, что системность патологического процесса обеспечивают непосредственно микроорганизмы или их токсины.

С точки зрения современной медицины, очагом хронической инфекции (ОХИ) считают локализованное хроническое воспаление тканей организма в любой части тела, поддерживаемое патогенными микроорганизмами и, как правило, не вызывающее клинических проявлений [1]. При этом, бактериемия возникает достаточно редко, а ведущая роль в инициации и поддержании патологического процесса принадлежит аутоиммунным и аллергическим механизмам [2].

С учетом последних научных данных выделяют четыре основных патогенетических механизма взаимодействия очага хронической инфекции и макроорганизма,

каждый из которых в различной степени имеет место в развитии очагово-обусловленных заболеваний.

Аутоиммунные механизмы. В норме иммунная система организма демонстрирует толерантность к собственным антигенам. В случае патологического процесса происходит нерегулируемая иммунная активация, приводящая к повреждению тканей [3]. Инфекции могут быть одной из причин развития аутоиммунных реакций, которые будут развиваться по нескольким сценариям. В случае молекулярной мимикрии происходит продукция перекрестных антител, реагирующих и на чужеродные микробные антигены и на антигены собственных тканей в силу их структурного и пространственного сходства. Например, антитела к стрептококковому М-протеину, расположенному на поверхности возбудителя и закрученному в виде α -спирали, могут реагировать и с другими белковыми α -спиральными молекулами, такими как сердечный миозин, тропомиозин, кератин, ламинин [4]. Сходство белков теплового шока микробов и человека также может инициировать развитие аутоиммунных реакций [3, 4]. Поликлональная активация аутореактивных Т-клеток суперантигенами,

кардинальное отличие которых заключается в способности активировать Т-клетки в свободном виде без необходимости предварительной «переработки» антигенпрезентирующими клетками. Суперантигены связываются на поверхности антигенпрезентирующих клеток с молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II, а не на поверхности Т-лимфоцита с переменным регионом β-цепи антигенраспознающего рецептора (вне активного центра). При таком взаимодействии происходит активация всех Т-клеток, несущих на своей поверхности определенный тип β-субъединиц Т-клеточного рецептора (1–30% от всех Т-клеток), в том числе и аутореактивных Т-лимфоцитов [5]. Наиболее известные суперантигены — это продукты патогенных микроорганизмов, в частности стафилококков (энтеротоксины, токсин синдрома токсического шока-1, эксфолиативный токсин) и стрептококков (пирогенные экзотоксины, типоспецифические М-протеины) [6, 7]. Высвобождение клетками, участвующими в воспалительном процессе, провоспалительных цитокинов (FNO-α, IL-6), ингибирующих T-reg, ответственных за контроль над чрезмерно интенсивным иммунным воспалением, приводит к реализации патологических процессов на клиническом уровне [6, 8].

Возможным вариантом развития воспалительного процесса могут быть аллергические механизмы. Микроорганизмы, находящиеся в очагах инфекции, вызывают сенсibilизацию макроорганизма и образование в нем специфических антител. Антитела, соединяясь с растворимыми антигенами (микробными или измененными тканевыми), образуют иммунные комплексы и приводят к развитию аллергической реакции иммунокомплексного типа. Хроническое течение процесса приводит к постоянному поступлению иммунных комплексов в кровоток и их отложению в синовиальной оболочке суставов, почечных клубочках, коже и др., вызывая воспалительную реакцию [9].

Рефлекторный механизм сопряжен непосредственно с самим инфекционным агентом (микробами и их токсинами), который создает в очаге активные рецепторные поля раздражения. Последние рефлекторно через центры головного мозга вызывают нарушение функции вегетативной нервной системы и регуляции работы внутренних органов и систем организма с последующим развитием в них функциональных и дистрофических изменений [10].

Транслокация микроорганизмов из очага хронической инфекции в отдаленные органы и ткани. В основе лежит механизм, связанный с системным воспалительным ответом, при котором поступление в кровь токсинов микроорганизмов, находящихся в очаге хронической инфекции, в ряде случаев обуславливает затяжной субфебрилитет, изменения в картине крови и другие изменения. Мембранотоксины *S. aureus*, стрептолизин О *Streptococcus pyogenes* проявляют цитотоксическое

действие на различные клетки, усиливая гиперчувствительность замедленного типа, повышают чувствительность к эндотоксину. Эксфолиативный токсин *S. aureus* через активацию макрофагов стимулирует продукцию FNO-α, IL-1, IL-6, что индуцирует образование в печени белков острой фазы [6, 11].

Сегодня можно говорить о расширении спектра заболеваний, при которых очаги хронической инфекции имеют существенное значение. Кроме хорошо известных заболеваний (ревматизм, красная волчанка, ревматоидный артрит, миокардит, васкулит, гломерулонефрит), предполагается связь очагов хронической инфекции с детскими аутоиммунными психоневрологическими расстройствами, связанными со стрептококковой инфекцией (PANDAS)[12–14].

Кожа является важнейшим периферическим органом иммунной системы, в котором могут реализовываться практически все иммунопатологические реакции (аутоиммунные, анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные, гиперчувствительности замедленного типа). При развитии воспалительного патологического процесса в коже всегда будет меняться состав микробиома, что с одной стороны будет способствовать дальнейшей сенсibilизации организма, с другой стороны искажать клиническую картину заболевания. Особенностью данных состояний является длительное течение воспалительного процесса, поддерживаемого патогенными микроорганизмами, без клинических проявлений или с минимальной симптоматикой [14].

Очаги хронической инфекции традиционно рассматриваются как возможные факторы развития и прогрессирования таких дерматозов, как атопический дерматит, псориаз, однако конкретные звенья патогенеза до сих пор остаются неизвестными [14–17].

В педиатрической практике наиболее часто очаги хронической инфекции возникают из миндалин, аденоидов, придаточных пазух носа и полости рта, реже из желчного пузыря и почек [14, 18, 19]. Поверхность слизистой оболочки полости рта, горла и верхних дыхательных путей является первым главным барьером защиты хозяина от потенциального вторжения микроорганизмов, и неотъемлемой частью этой обороны являются миндалины, которые участвуют в формировании защитного иммунологического кольца (кольцо Waldeyer) у входа в пищеварительный и дыхательный тракты [20]. Небные миндалины имеют поверхность, выстланную многослойным плоским эпителием, который простирается на глубокие и разветвленные крипты, увеличивая их общую площадь. Поверхность крипт выстлана сетчатым эпителием, имеющим уникальный клеточный состав, где эпителиальные клетки, клетки стромы, интраэпителиальные лимфоциты, дендритные клетки, нейтрофилы и макрофаги расположены в непосредственной близости к поверхности эпителия, что идеально для отбора антигенов. Субэпителиальное пространство богато лимфоидными фолликулами, в которых происходят иммунные

процессы с участием иммунокомпетентных клеток [20]. Наиболее частыми заболеваниями миндалин являются рецидивирующие инфекции и их аномальное увеличение. Со стрептококковой пирролидонилпептидазой связаны обострения и рецидивы тонзиллита, в то время как гемофильная инфекция стимулирует гипертрофию миндалин [6, 19, 20]. Инфекция β -гемолитического стрептококка в миндалинах является единственным четко определенным внешним триггером, который был убедительно связан с началом и обострением псориаза [12, 20–22]. Эта ассоциация была подтверждена в ходе проспективного исследования, которое установило, что пациенты с псориазом болеют ангиной в 10 раз чаще, чем пациенты контрольной группы, и что стрептококковая инфекция горла может вызвать обострение дерматоза. Кроме того, α -стрептококки, вероятно, играют определенную роль при ладонно-подошвенном пустулезе — хроническом рецидивирующем воспалительном заболевании кожи, ограничивающемся ладонями и подошвами. Было показано, что по сравнению с лицами без псориаза, миндалины у пациентов с псориазом чаще содержат Т-лимфоциты с потенциалом самонаведения на кожу [12, 22, 23]. Кроме того, суперантигены β -гемолитического стрептококка в присутствии Т-клеток вызывают экспрессию кожного лимфоцит-ассоциированного антигена (CLA), углеводный фрагмент которого экспрессируется на 80% Т-клетками кожи, и частота CLA + CD8 + Т-клеток в крови больных псориазом коррелирует с тяжестью заболевания. Врожденный иммунный ответ миндалин может играть решающую роль в инициации и последующем регулировании Т-клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа. Таким образом, аномальные реакции миндалин на стрептококковую инфекцию могут привести к увеличению Т-клеток и воздействию их на кожу, где они индуцируют воспалительную реакцию, обостряющую псориазическое воспаление [14, 23–25]. Установлена роль β -гемолитического стрептококка как инфекционного агента, приводящего к возникновению каплевидного псориаза, наиболее часто встречающегося в педиатрической практике [12, 14, 24].

Стрептококки являются внутриклеточными факультативными бактериями и поэтому не полностью уничтожаются антибиотиками, обычно применяемыми в педиатрической практике, такими как пенициллин или эритромицин, не проникающими в клетки организма. Более того, пенициллины часто выступают триггером для обострения псориаза. Рифампицин и клиндамицин активны внутри клеток и способны устранять вне- и внутриклеточные стрептококки [8]. Однако, даже лечение антибиотиками может иметь только временный эффект. При этом у 20% здоровых лиц наблюдается бессимптомное носительство β -гемолитического стрептококка в ротоглотке. В любом случае с оконча-

нием курса антибиотикотерапии происходит реколонизация бактерий [6].

Но бактерии не являются причиной псориаза. С современной точки зрения псориаз — это аутоиммунное заболевание, которое развивается у лиц с наследственной предрасположенностью в результате длительной стимуляции Т-лимфоцитов антигенами эпидермального происхождения. Ключевыми триггерными клетками являются кератиноциты. Именно они в случае повреждения (травма, инфекции, лекарства, ультрафиолет) «поставляют» аутоантигены и активируют антигенпрезентирующие клетки за счет секреции большого набора факторов врожденного иммунитета (цитокины, хемокины, антимикробные пептиды) [14, 26–30]. Установлены три аутоантигена, идентифицированных в кератиноцитах, участвующих в патогенезе псориаза: кателицидин LL37, нелипидные антигены, дезинтегрин и металлопротеиназа. Влияние очаговых инфекций на развитие и течение псориаза было отмечено в нескольких исследованиях [14, 31]. Предполагаемый механизм реализации патологического влияния заключается в выработке аутореактивных Т-клеток против белков кожи, имеющих структурную гомологию со стрептококковыми антигенами, а также выделении бактериальных суперантигенов и секреции провоспалительных цитокинов [14, 31]. При аутоиммунном процессе постоянная антигенная стимуляция может поддерживать воспалительный процесс неопределенно долго, и очаги хронической инфекции являются поставщиками как провоспалительных цитокинов, так и самостоятельно генерируют (в случае небных миндалин) аутоксические тропные к коже Т-лимфоциты. Очаги хронической инфекции у больных псориазом приводят к дисбалансу в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов: повышению относительного количества CD3 + CD4 + и CD3 + HLA-DR + -клеток, а также уменьшению регуляторных Т-хелперных клеток. Данные изменения могут приводить к длительному течению заболевания и сокращению периодов ремиссии, развитию риска осложнений, формированию коморбидной патологии [14, 28, 30].

В последние годы получены новые данные о влиянии микробного сообщества на адаптивные и врожденные иммунные функции у пациентов с atopическим дерматитом (АтД), в частности продемонстрировано, что штаммы с антимикробной активностью распространены у лиц без АтД, но редки у пациентов с АтД [23, 32]. Низкая частота штаммов с антимикробной активностью коррелирует с повышенной колонизацией *S. aureus*, а ранее неизвестные антимикробные пептиды (АМП), продуцируемые CoNS видами, включая *S. epidermidis* и *S. hominis*, являются штаммоспецифичными, высокоэффективными и избирательно подавляя *S. aureus*, синергичны с человеческим АМП LL-37 [32]. Избыточная колонизация в определенных биотопах организма (крылья носа и носовые ходы, подмышечные впадины, носослез-

ный канал) могут являться источником постоянной сенсибилизации организма и быть триггером развития пиококковой инфекции с самыми разными клиническими проявлениями от фолликулита до синдрома стафилококковой обожженной кожи. В недавнем исследовании в опытах на кератиноцитах и полученных из моноцитов дендритных клетках было показано, что иммунный ответ на *S. aureus* и *S. epidermidis* различается для здоровых и больных, причем различия отмечены как во врожденном ответе с участием интерлейкина-1, так и в адаптивном с участием Т-хелперов. Бактериальные отличия сочетаются с нарушением сообщества эукариот и функциональными сдвигами в наборе генов совокупного микробиома, усугубляющими сухость и зашелачивание кожи при АтД, что в свою очередь способствует росту патогенных микроорганизмов и воспалению. Совершенно очевидно, что на состояние микробиома кожи будут влиять такие факторы как pH кожи, когда высокие значения pH ведут к колонизации пропионбактериями и стафилококками [33, 34].

Снижение pH, предотвращает эпидермальную гиперплазию тканей, уменьшает эозинофилию и нормализует структуры эпидермиса. В противном случае *S. aureus* будет активно колонизировать эккринотические каналы кожи и влиять на секрецию цитокинов кератиноцитами, вызывать дифференциацию и апоптоз последних. Индукция высвобождения кератиноцитами IL-1 и IL-36, синтеза IL-17 при дефекте снижения уровня IL-1 α и IL-36, а также IL-17, отмечается снижение активности локальной воспалительной реакции и неэффективности стафилококк-индуцированного воспаления. Роль *S. aureus* в патогенезе АтД доказана, подтверждено его преобладание при обострении заболевания. Негативная роль *S. aureus* связана с его протеолитической активностью и способностью нарушать многокомпонентную систему кожного барьера, активацию Т-клеток, стимуляцию дегрануляции базофилов, тучных клеток и продукции IgE. Однако в случае преимущественного поражения волосяной части головы и шеи при обострении АтД (head-neck тип), которая обычно наблюдается у пациентов в постпубертате, ведущую роль в инициации заболевания отводят аллергенам *Malassezia*. Установлена связь с реакцией гиперчувствительности I типа к антигенам *Malassezia*. Белок *M. globosa* (MGL_1304) и его гомологи из *M. sympodialis* (Mala s 8) и *M. restricta* (Mala r 8) были вовлечены в патогенез дерматита головы и шеи и проявляют различную активность высвобождения гистамина [35–37]. Повышенный pH кожи у пациентов с атопическим дерматитом может способствовать высвобождению аллергена *Malassezia*, при этом IgE-антитела против *Malassezia* обнаруживаются у 27% детей и 65% взрослых с АтД [38].

Malassezia spp.-специфические IgE антитела вырабатываются через Т-клеточную опосредованную активацию В-клеток, а также через дендритные клетки и тучные клетки, что способствует воспалению кожи. Взаим-

одействие *Malassezia* с иммунной системой кожи является как гуморальным, так и клеточно-опосредованным, способствует развитию и усилению ранее существовавшего воспаления кожи при атопическом дерматите [35–37]. *Malassezia* взаимодействуют почти со всеми клеточными компонентами нормального эпидермиса (кератиноциты, клетки Лангерганса, меланоциты), а также с иммунной системой хозяина, как непосредственно, так и через химические медиаторы [38].

Виды *Malassezia* зависят от экзогенных липидов, поскольку у них отсутствуют гены синтазы жирных кислот, за исключением *M. pachydermatis*. Видовое распределение на коже и патогенетический потенциал дрожжей варьируют между различными заболеваниями, связанными с *Malassezia* (дерматит головы и шеи, себорейный дерматит, разноцветный лишай, фолликулит). Заболевания, вызванные *Malassezia*, обычно лечат противогрибковыми препаратами, и если есть сопутствующие воспалительные симптомы, то лечение часто дополняется противовоспалительной терапией [32].

Нарушение регуляции иммунного ответа на антигены микробиоты кожи играет существенную роль в развитии воспаления. Практически при всех патологических состояниях, энтеротоксины *S. aureus* и ферментативная деятельность *Malassezia* spp ингибируют апоптоз клеток воспалительного инфильтрата (в первую очередь CLA + -Т- лимфоцитов), что способствует хронизации воспаления [33, 34]. Эти данные проливают свет на взаимодействие иммунной системы, микробного сообщества и микроокружения на поверхности кожи, приводящее к усилению нарушения равновесия в этой системе и в результате к развитию обострения атопического дерматита. Все чаще сообщается о связи атопического дерматита с сердечно-сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, а также кожными и внекожными инфекциями. В целом эти ассоциации вносят свой вклад в бремя атопического дерматита, что увеличивает потребность в более целенаправленном терапевтическом подходе, включающем профилактику или раннюю диагностику и лечение сопутствующих заболеваний, которые могут возникнуть у пациента [32, 38]. Неспособность поддерживать гармоничные отношения между микробами и человеком является причиной страдания от большинства кожных заболеваний, включая хронические [38]. Современная медицина располагает достаточно широким спектром лекарственных препаратов, в том числе для наружного применения, способных контролировать микробиом.

Активированный цинк пиритион — действующее вещество нестероидного препарата Скин-кап, обладает широким спектром фармакологических эффектов. Препарат снижает колонизацию кожи *Malassezia furfur* другими грибами, а также *S. aureus*, участвующими в патогенезе атопического дерматита. Его применение сопровождается уменьшением выраженности кожного зуда, уменьшением степени тяжести и активности кожного

процесса, снижением потребности в использовании топических глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов [39, 40].

Препарат обладает высоким профилем безопасности, практически не всасывается с поверхности кожи, не оказывает цитостатического эффекта и не воздействует на синтез ДНК. Нарушение основных ферментативных процессов на мембранах — связывание с фосфолипидами и деполяризация мембран, а также снижение уровня АТФ, приводит к гибели бактерий (стрептококк, стафилококк, синегнойная палочка, кишечная палочка, протей) и грибов (*Malassezia spp*, *Candida spp*) [39, 40].

В исследовании Park M. и соавторов было показано, что при воздействии цинка пиритиона происходит усиление фагоцитарной активности макрофагов, резкое увеличение уровня клеточного цинка и небольшое увеличение уровня клеточной меди, ингибирование функции митохондрий, снижение экспрессии липазы, ингибирование синтеза кластеров Fe-S в *M. restricta* [39].

Учитывая, что крем и аэрозоль Скин-кап разрешены к использованию у взрослых и детей с года, он нашел довольно широкое применение в ежедневной клинической практике.

В качестве примера эффективности включения препарата Скин-кап в комбинированную терапию псориаза и атопического дерматита у детей приводим два клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение 1. Под наблюдением находится пациентка в возрасте 12 лет. При первом обращении в январе 2020 года предъявляла жалобы на обильные высыпания на коже туловища и конечностей, волосистой части головы, достаточно интенсивный зуд. Из анамнеза известно, что девочка заболела около 3 месяцев назад, когда через две недели после перенесенной ангины появились высыпания. Семейный анамнез не отягощен. При осмотре: патологический процесс носит распространенный характер, кожа туловища и конечностей обычной окраски и тургора, на конечностях, туловище обильные папулезные высыпания. Элементы имеют четкую границу, ярко-розового цвета, шелушение обильное, триада Ауспитца положительна. На волосистой части головы сыпь представлена сплошной коркой, выраженное среднеластинчатое шелушение, эксфолиация. При осмотре слизистой оболочки полости рта выявлена гиперемия, отечность небных дужек, резкое увеличение миндалин. Лабораторные тесты: общий анализ крови в пределах референсных значений; ПЦР слюны на ВЭБ отрицательная; АСЛО 540 Ед/мл. Диагноз: псориаз вульгарный с поражением кожи, волосистой части головы.

Пациентке была назначена терапия топическими глюкокортикостероидами (бетаметазона дипропионат + аналог витамина D3-фиксированная комбинация) на 14 дней один раз в день, шампунь скин-кап. Через две недели переход на использование крема активирован-

ного цинка пиритион (скин-кап 0,2%) дважды в день в течение месяца. Также рекомендована консультация отоларинголога.

На контрольном визите через 1,5 месяца отмечена положительная динамика: отсутствие зуда, уменьшение выраженности клинических проявлений. В настоящее время отмечается ремиссия, пациентка получает поддерживающую терапию препаратом скин-кап два раза в неделю, шампунь скин-кап используется раз в 7—10 дней.

На сегодняшний день препаратами первой линии при лечении псориаза, атопического дерматита являются топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Одной из основных причин низкой эффективности терапии у пациентов с хроническими дерматозами является отсутствие приверженности к терапии. В основе лежат различные обстоятельства: неэффективность ранее проведенного лечения, неудобство использования препарата, стероидофобия.

Клиническое наблюдение 2. Под наблюдением находится ребенок в возрасте 5 лет. При первом обращении в июле 2017 года предъявляла жалобы на постоянный умеренный зуд кожи, плохой сон, сухость кожных покровов, покраснение кожи в локтевых и подколенных сгибах. Больна с 3-х летнего возраста. Из сопутствующих заболеваний: аденоиды, дуоденит. Семейный анамнез по атопии не отягощен. При осмотре: дыхание через нос затруднено, кожные покровы сухие, в локтевых и подколенных сгибах эритематозные очаги с незначительной инфильтрацией, эксфолиация. При осмотре слизистой оболочки полости рта отмечена незначительная гиперемия небных дужек. Диагноз дерматологический: атопический дерматит, детская фаза, эритематозно-сквамозная форма, легкое течение.

Мама ребенка резко отрицательно настроена в отношении терапии ТГКС. Учитывая это обстоятельство, а также достаточно легкое течение патологического процесса, было принято решение о назначении препарата цинка в виде крема, в частности, активированного цинка пиритиона 0,2%, дважды в день в течение 14—20 дней. Щадящий уход с использованием эмоленгов. Рекомендована консультация гастроэнтеролога и отоларинголога.

На контрольном визите через месяц при осмотре отмечалась едва заметная поствоспалительная гипопигментация.

У препарата Скин-кап имеется достаточно широкая линейка лекарственных форм (крем, шампунь, аэрозоль), включая косметическое средство — гель для душа, которые можно использовать в зависимости от остроты процесса.

Ниже приводятся основные клинические эффекты оригинального препарата на основе активированного цинка пиритиона (Скин-кап):

■ Использование цинк пиритиона активированного способствует существенному снижению необходимости применения наружных кортикостероидов.

■ Снижение выраженности клинических проявлений поражения кожи, выраженности зуда у наблюдаемых больных может наступать уже на 3–5-е сутки терапии.

■ Выраженное противовоспалительное, противогрибковое и антибактериальное действие.

■ Индекс общей терапевтической эффективности может достигать 88% [40–42].

■ Препарат Скин-кап можно назначать для купирования острого процесса при легком течении дерматозов, а также в качестве поддерживающей терапии или терапии «по требованию» [43, 44].

Кроме действующего вещества — активированного цинка пиритиона — в состав крема Скин-кап входят: полиглицерил дистеарат — эмульсионный компонент, оказывающий увлажняющее и смягчающее действие; изопропил пальмитат, обладающий смягчающим действием; сахарозы кокоат — гидрофильный эмомент; глицерол, оказывающий смягчающее и дерматопротекторное действие и обладающий высокими гигроскопичными и смазывающими свойствами, при нанесении на кожу активирует в ней обменные процессы; метилдекстрозы и макрогала-20 эфир-увлажнитель, кондиционер для кожи, эмомент.

Препарат обладает приятным запахом, не пачкает одежду, комфортно наносится, что обеспечивает его высокую комплаентность. Преимуществом перед другими препаратами со сходным действием, является возможность применения у детей от 1 года, использование на всех участках тела, в том числе на лице, без ограничений по площади [43, 44].

Заключение

В патогенезе псориаза, атопического дерматита в педиатрической практике важная роль отводится очагам хронической инфекции и нарушению микробиоты кожи. Препарат активированного цинка пиритиона обладает противовоспалительной, противогрибковой и противомикробной активностью, высоким профилем безопасности и может успешно использоваться для контроля воспаления и коррекции микробиома кожи. Особенности механизма действия препарата позволяют избежать дополнительной сенсибилизации или формирования резистентности микроорганизмов.

Литература/References:

- Pallasch T.J., Wahl M.J. Focal infection: new age or ancient history? *Endodontic Topics*. 2003; 4: 32–45.
- Патрушев А. В., Сухарев А. В., Иванов А. М. и др. Теория очаговой инфекции: прошлое и настоящее. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; (4):36–42. [Patrushev A. V., Suharev A. V., Ivanov A. M. et al. Theory of focal infection: past and present. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2015; 4:36–42. (In Russ.)]
- Дерматология Фицпатрика в клинической практике: в 3 т. Пер. с англ.; общ. ред. акад. А.А. Кубановой. М: Издательство Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний 2012; II:1647–1653. [Fitzpatrick Dermatology in clinical practice: 3 tons. Per. with English; Ed. Acad. A.A. Kubanova. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; BINOM. Laboratorija znanij 2012; II:1647–1653. (In Russ.)]
- Stevens D., Kaplan E. *Streptococcal infections. Clinical aspects, microbiology, and molecular pathogenesis*. New York: Oxford University Press, 2000.
- Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. 2-е изд. М: Медицинское информационное агентство, 2012. [Medical microbiology, virology and immunology: a textbook for medical students. Ed. A.A. Vorobyov. 2nd edition. M: Medicinskoe informacionnoe agentsvo, 2012. (In Russ.)]
- Караулов А.В., Быков С.А., Быков А.С. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи. М.: БИНОМ, 2012. [Karaulov A.V., Bykov S.A., Bykov A.S. Immunology, Microbiology and immunopathology in the skin. Moscow: Binom, 2012. (In Russ.)]
- Murphy K., Travers P., Walport M. Chapter 5: Antigen presentation to T-lymphocytes. In: *Janeway's Immunobiology*. 7th edition. Garland Science 2008; 206–207.
- Пальчун Т.В., Гуров А.В., Аксенова А.В. и др. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012; (2):5–12. [Pal'chun T. V., Gurov A. V., Aksenova A. V. et al. Modern conceptions of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar disease, the etiologic and pathogenetic role in the occurrence and progression of common diseases. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2012; (2):5–12. (In Russ.)]
- Somma F., Castagnola R., Bollino D. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010; 14:1085–1095.
- Pizzo G., Guiglia R., Lo Russo L. Dentistry and internal medicine: From the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med*, 2010; 21(6): 496–502.
- Brzewski P. L., Spalkowska M., Podbielska M. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013; 30(2):77–84
- Akshata K.R., Ranganath V., Nichani A.S. Thesis, antithesis, and synthesis in periodontal and systemic interlink. *J Indian Soc Periodontol*, 2012; 16(2):168–173.
- Bansal M., Rastogi S., Vineeth N.S. Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *J Med Life*, 2013; 6(2):126–130.
- Патрушев А.В., Самцов А.В., Никитин В.Ю., Сухарев А.В., Иванов А.М., Гумилевская О.П., Сухина И.А. Влияние очагов хронической инфекции на иммунный статус больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019; 95(3):16–24. [Patrushev A.V., Samtsov A.V., Nikitin V.Yu., Sukharev A.V., Ivanov A.M., Gumilevskaya O.P., Sukhina I.A. Influence of focal infection on the immune status of psoriasis patients. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2019; 95(3):16–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-16-24>
- Gonzalez T., Biagini Myers J.M. Herr A.B. et al. Staphylococcal Biofilms in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017 Oct 23; 17(12):81.
- Chng K R et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nature Microbiology* 2016; doi:10.1038/nmicrobiol.2016.106
- Matthias Augustin, Marc A Radtke, Gerd Glaeske, Kristian Reich, Enno Christophers, Ines Schaefer, Arnd Jacobi. *Epidemiology and*

- Comorbidity in Children With Psoriasis and Atopic Eczema 2015; 231(1):35–40. doi: 10.1159/000381913. Epub 2015 May 8.
18. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol.* 2012; 188 (10):5160–5165.
 19. S L Sigurdardottir, R H Thorleifsdottir, H Valdimarsson, A Johnston The Role of the Palatine Tonsils in the Pathogenesis and Treatment of Psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013 Feb; 168(2):237–42. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11215.
 20. Brzewski P. L., Spalkowska M., Podbielska M. The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013; 30(2):77–84.
 21. Wu W., Debbaneh M., Moslehi H. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatolog Treat.* 2014; 25(6):482–486.
 22. Megha M Tollefson, Holly K Van Houten, Denis. Asante, Xiaoxi Yao, Hilal Maradit Kremers. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2019 Jan; 37(1):11–20. doi: 10.1016/j.det.2018.07.003
 23. Brandon TG, Manos CK, Xiao R Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2018 Oct; 3(4):131–136.
 24. Khairutdinov V. R., Mikhailichenko A. F., Belousova I. E., et al. The role of intradermal proliferation of T-cells in the pathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2017; 92(1):41–44.
 25. Albanesi C., Madonna S., Gisondi P. et al. The Interplay between Keratinocytes and Immune Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. *Front Immunol.* 2018; 9:1549.
 26. Matos T. R., Rie M. A. Discovery of skin lymphocytes was a game changer in experimental dermatology. *Exp Dermatol.* 2017; 26(8):683–684.
 27. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y et al. Staphylococcus aureus Virulent PSM α Peptides Induce Keratinocyte Alarmin Release to Orchestrate IL-17-Dependent Skin Inflammation. *Cell Host Microbe* 2017 Nov 8; 22(5):667–677.
 28. Rao M, Padyana S, Dipin KM, Kumar S, Nayak BB, et al. Antimicrobial Compounds of Plant Origin as Efflux Pump Inhibitors: New Avenues for Controlling Multidrug Resistant Pathogens. *J Antimicrob (2018) Agents* 4: 1000159 doi:10.4172/2472-1212.1000159
 29. Yang J, Restori KH, Xu M. Preferential Perinatal Development of Skin-Homing NK1.1 + Innate Lymphoid Cells for Regulation of Cutaneous Microbiota Colonization. *iScience.* 2020 Mar 30; 23(4): 101014.
 30. Mueller S.N., Mackay L.K. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16: 79–89.
 31. Cheung K. L., Jarrett R., Subramaniam S. et al. Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a. *J Exp Med.* 2016; 213(11):2399–2412.
 32. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K. M., Hawkes J. E. et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol.* 2017; 26(11):1075–1082.
 33. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions *Microorganisms.* 2019 Nov 11; 7(11).
 34. Williams MR, Gallo RL. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015 Nov; 15(11):65. doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
 35. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress.* 2016 Mar 4; 4:23–33.
 36. Gaitanis G I, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25:106–41.
 37. Kaga M., Sugita T., Nishikawa A. et al. Molecular analysis of the cutaneous *Malassezia* microbiota from the skin of patients with atopic dermatitis of different severities. *Mycoses BMJ,* 2015; 3:134–38.
 38. Saunte DML, Gaitanis G, Hay R. *Malassezia*-Associated Skin Diseases, the Use of Diagnostics and Treatment. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 20; 10:112. eCollection 2020.
 39. Pang M, Yao Z, Chen C. et al. Human-microorganism mutualism theory: Possible mechanisms for the delayed chronic wound healing process. *Med Hypotheses.* 2020 Apr 8; 141:109720.
 40. Park M, Cho YJ, Lee YW. Understanding the Mechanism of Action of the Anti-Dandruff Agent Zinc Pyrithione against *Malassezia restricta*. *Sci Rep.* 2018 Aug 14; 8(1):12086.
 41. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В. Эффективность применения наружных средств в базисной терапии атопического дерматита у детей. *МС.* 2018. 11:122–127. [Danilova E.I., Trusova O.Yu., Sumenko V.V. Effectiveness of external agents in basic therapy of atopic dermatitis in children. *MS.* 2018; 11:122–127. (In Russ.)]
 42. Ревякина В.А., В.А. Мухортых, Е.Д. Кувшинова, И.А. Ларькова, П.О. Кравцова. Пути коррекции недостаточности цинка у детей с атопическим дерматитом. *Российский аллергологический журнал.* 2018. 15(3):68–71. [Revyakina V.A., V.A. Mukhortykh, E.D. Kuvshinova, I.A. Larkova, P.O. Kravtsova. Ways to correct zinc deficiency in children with atopic dermatitis. *Russian Allergological Journal.* 2018. 15(3):68–71. (In Russ.)]
 43. Круглова Л.С., М.А. Ермилова, Р.А. Шаблий. Активированный пиритион цинка — возможность длительного контроля над псориазом. *Клиническая дерматология и венерология,* 2012. 1:67–72. [Kruglova L.S., M.A. Ermilova, R.A. Shablyi. Activated zinc pyrithione — the possibility of long-term control of psoriasis. *Clinical Dermatology and Venereology.* 2012; 1:67–72. (In Russ.)]
 44. Инструкция к препарату скин-кап https://medi.ru/instrukciya/skin-kap-krem_16236/

Статья поступила 26.07.2020

Конфликт интересов: Автор подтвердил отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The author confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.